

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001年10月18日 (18.10.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/76607 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 31/522, 9/50, 47/32, 47/38, C07D 473/08, A61P 11/06

(74) 代理人: 今村正純, 外(IMAMURA, Masazumi et al.)  
; 〒104-0031 東京都中央区京橋一丁目8番7号 京橋日殖ビル8階 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/02948

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) 国際出願日: 2001年4月5日 (05.04.2001)

(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ヨーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) 国際出願の言語: 日本語

添付公開書類:  
— 國際調査報告書

(26) 国際公開の言語: 日本語

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(30) 優先権データ:  
特願2000-110063 2000年4月12日 (12.04.2000) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 日本医薬品工業株式会社 (NICHIIKO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒930-0083 富山県富山市総曲輪1丁目6番地21 Toyama (JP).

(72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 平沢憲幸 (HIRASAWA, Noriyuki) [JP/JP]; 〒930-0952 富山県富山市町村15番地の1 Toyama (JP). 福田昌弘 (FUKUDA, Masahiro) [JP/JP]; 〒930-0114 富山県富山市茶屋新町59-46 Toyama (JP).

(54) Title: DRY SYRUP CONTAINING THEOPHYLLINE SUSTAINED RELEASE MICROCAPSULES

(54) 発明の名称: テオフィリン徐放性マイクロカプセルを含むドライシロップ剤

(57) Abstract: A dry syrup containing theophylline sustained release microcapsules, characterized in that no surfactant is contained and that the microcapsules comprise granulates produced by conducting the coating granulation of crystals of theophylline with a coating base material containing a water-insoluble polymer by an air-suspension method. The dry syrup can be prepared without impairing the sustained release properties of the microcapsules even by agitation granulation accompanied with a great mechanical impact, and is so excellent in dispersibility as to dispense with a surfactant.

(57) 要約:

テオフィリン徐放性マイクロカプセルを含むドライシロップ剤であって、界面活性剤を含まず、かつ該マイクロカプセルが水不溶性高分子を含む被覆基剤を用いて気中懸濁法によりテオフィリン結晶を被覆造粒して得られた造粒物を含むマイクロカプセルであることを特徴とするドライシロップ剤。機械的衝撃の強い搅拌造粒によってもテオフィリン徐放性マイクロカプセルの徐放性を失うことなくドライシロップ剤を製造でき、分散性に優れるので界面活性剤を用いる必要がないという特徴がある。

WO 01/76607 A1

## 明細書

### テオフィリン徐放性マイクロカプセルを含むドライシロップ剤

#### 技術分野

本発明はテオフィリン徐放性マイクロカプセルを含むドライシロップ剤およびその製造方法に関するものである。さらに詳しくは、賦形剤として界面活性剤を含まず、流動層造粒又は攪拌造粒によって製造できる用時懸濁服用可能な細粒状のドライシロップ剤およびその製造方法に関するものである。

#### 背景技術

テオフィリンは急性および慢性気管支喘息の対症療法剤として繁用されている有用な薬物であるが、その生物学的半減期は成人で約6時間と短いため、徐放性テオフィリン製剤を開発する努力が続けられており、既に1日2回または1日1回服用タイプの錠剤および顆粒剤がいくつか上市されている。

テオフィリン徐放性製剤を服用する年代は乳幼児から老人までの広範囲にわたっているが、錠剤や顆粒剤は特に若年層および老人には服用しづらい剤形であることから、徐放性マイクロカプセルのドライシロップ剤が提案され（特開平8-231402号公報）、上市されている。このドライシロップ剤は処方量の増減が容易であり、そのままでも服用しやすく、用時懸濁服用可能である。また、プリン、アイスクリーム等の乳幼児や老人が好む食べ物とともに服用させることが可能であるという特徴もある（Higo, N., Pharm. Tech. Japan, 14, 727-735, 1998）。

上記のテオフィリン徐放性ドライシロップ剤は、水不溶性高分子を徐放基剤として用いて液中乾燥法により得られた徐放性マイクロカプセル（テオフィリンを約50%含有するファーマゾーム、特開昭61-109711号公報）を結合剤、界面活性剤、および賦形剤と共に造粒して得られる。この製剤は上記のような優れた面があるものの、界面活性剤を添加しないと水濡れ性が悪く十分な分散性を得ること

ができないという問題があり、また該マイクロカプセルは外部からの圧力に弱く、通常の機械的衝撃を負荷する攪拌造粒（湿式破碎造粒）や乾式造粒では、マイクロカプセルの破壊が生じて徐放性が失われてしまうという問題があった。

## 発明の開示

本発明の課題は、テオフィリン徐放性マイクロカプセルを含むドライシロップ剤を提供することにある。より具体的には、攪拌造粒などの機械的衝撃の大きい造粒方法によっても徐放性が失なわれず、界面活性剤を添加しなくとも水分散性に優れたテオフィリン徐放性マイクロカプセルを含むドライシロップ剤を提供することが本発明の課題である。

本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意に検討を重ねた結果、水不溶性高分子を含む被覆基剤を用いて気中懸濁法により芯物質であるテオフィリン結晶を被覆造粒することにより得たテオフィリン徐放性マイクロカプセルが機械的衝撃に対して高い抵抗性を有しており、通常の製剤添加物とともに攪拌造粒する工程によっても徐放性を損なわずにドライシロップ剤を製造できること、及び該テオフィリン徐放性マイクロカプセルを用いると、界面活性剤を添加することなく水に対する分散性に優れたドライシロップ剤を提供できることを見出した。本発明は上記の知見を基にして完成されたものである。

すなわち、本発明は、テオフィリン徐放性マイクロカプセルを含むドライシロップ剤であって、界面活性剤を含まず、かつ該マイクロカプセルが水不溶性高分子を含む被覆基剤を用いて気中懸濁法によりテオフィリン結晶を被覆造粒して得られた造粒物を含むマイクロカプセルであることを特徴とするドライシロップ剤を提供するものである。

この発明の好ましい態様によれば、該水不溶性高分子がエチルセルロース及び／又はアクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマーである上記のドライシロップ剤；被覆基剤がさらに水溶性高分子を含む上記のドライシロップ剤；該水溶性高分子がヒドロキシ

プロピルセルロース及び／又はヒドロキシプロピルメチルセルロースである上記のドライシロップ剤；溶出性の異なる2種類以上のマイクロカプセルを含む上記のドライシロップ剤；及び、流動層造粒又は攪拌造粒により製造された上記のドライシロップ剤が提供される。

別の観点からは、上記のドライシロップ剤の製造方法であって、テオフィリン結晶を芯物質とし、水不溶性高分子を含む被覆基剤を用いて気中懸濁法により被覆造粒して造粒物を製造する工程を含む方法が本発明により提供される。

#### 図面の簡単な説明

第1図は、ドライシロップ剤(D)及び(E)についての溶出試験結果を示す。

第2図は、マイクロカプセル(A)、並びにドライシロップ剤(F)、(G)、及び(J)についての溶出試験結果を示す。

第3図は、マイクロカプセル(B)、並びにドライシロップ剤(H)及び(K)についての溶出試験結果を示す。

第4図は、マイクロカプセル(C)、並びにドライシロップ剤(I)及び(L)についての溶出試験結果を示す。

第5図は、市販のテオフィリン徐放性ドライシロップ剤と例4で得られたドライシロップ剤(D)を経口投与した場合の血清中テオフィリン濃度推移を示す。

#### 発明を実施するための最良の形態

本明細書において、「テオフィリン徐放性マイクロカプセル」とは、テオフィリン結晶を芯物質として含み、水不溶性高分子を含む被覆基剤を気中懸濁法（ワスター法）により被覆造粒して得た徐放性マイクロカプセルを意味しており、被覆基剤により被覆されたテオフィリン結晶を含む造粒物を含む概念として用いる。

「被覆造粒」は、被覆と造粒の工程を経て被覆基剤により被覆されたテオフィリン結晶を含む造粒物を得ることを意味しており、被覆及び造粒が同時に行われてもよく、被覆及び造粒が段階的に行われてもよい。流動層プロセスを用いた被覆

造粒によるマイクロカプセル化は、粉体工学会誌(J. Soc. Powder Technol., Japan, 34, pp.536-544, 1997)などに説明されている。

該マイクロカプセルの大きさは、機械装置、操作条件や使用する基剤などにより異なるが、ドライシロップ剤に適した大きさであれば特に限定されず、例えば、平均粒子径で 30~500  $\mu\text{m}$ 、好ましくは 50~300  $\mu\text{m}$  のものがあげられる。芯物質として使用するテオフィリン結晶は、通常入手できるものであれば特に限定されず、上記の粒子径のマイクロカプセルを製造できるように適宜選択可能である。入手した結晶を必要に応じて粉碎し適当な大きさのものに調製してもよい。

被覆基剤に含まれる水不溶性高分子としては、例えば、セルロースエーテル、セルロースエステル、ポリビニルエステル、又はアミノアルキル基を有するアクリル酸系重合体などがあげられる。具体的には、例えば、エチルセルロース、ブチルセルロース、セルロースアセテート、ポリビニルアセテート、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマー（アミノアルキルメタアクリレートコポリマー-RS；商品名：オイドラギット RS）などがあげられる。これらのうち、特に好ましい水不溶性高分子はエチルセルロースまたはアクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマーである。これらの水不溶性高分子は単独で用いてもよいが、2種類以上組み合わせて用いてもよい。

被覆基剤は、さらに水溶性高分子化合物、可塑剤、又は凝集防止剤などを含んでいてもよい。水溶性高分子化合物の好ましい例として、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、又はポリエチレングリコールなどがあげられる。これらのうち、特に好ましいのは、ヒドロキシプロピルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースである。水溶性高分子化合物は単独で用いてもよいが、2種類以上組み合わせて用いてもよい。可塑剤や凝集防止剤としては、通常使用されるものを用いることができ、その種類は特に限定されない。

被覆基剤の量は、例えば、テオフィリン結晶に対して約 10~100 重量%である。

被覆基剤中に水溶性高分子化合物を配合する場合には、水溶性高分子化合物の含有量はその目的により異なるが、被覆基剤の全重量に対して 0.1～30 重量%程度を配合することができる。被覆造粒には、水のほか、エタノールなどの有機溶媒を用いることができるが、これらは当業者に適宜選択可能である。

マイクロカプセルを被覆造粒する際、必要に応じて、テオフィリン結晶及び被覆基剤の他にこの分野で常用される 1 種類以上の医薬品添加物を用いてもよい。例えば、被覆過程における静電気の発生を軽減し、製造装置内の粒子の定常的な流動状態を維持するために有効な滑沢剤を用いてもよい。具体的にはタルクを好適に用いることができる。

気中懸濁法（ワースター法とも呼ばれる）に用いる造粒機は、底部にスプレインサートを装着した流動層造粒機であれば特に限定されないが、具体的には、流動層造粒コーティング機（GPCG-60、グラット-パウレック製）、複合型流動層造粒機マルチプレックス（MP-01、パウレック製）、フロコーダーマルチ（フロイント産業製）、グローマックス（不二パウダル製）などが挙げられる。気中懸濁法は、一般的に、底部の金網を通じて送風された空気により芯物質を流動させておき、被覆基剤を含む溶液をノズルから霧状に噴霧して芯物質の表面で溶媒を蒸発させてマイクロカプセル化する技術であり、第 13 回「製剤と粒子設計シンポジウム」（粉体工学会・製剤と粒子設計部会主催）講演要旨集 pp. 71-76（パネルディスカッション 15 「HS ワースターによるコーティング」），1996 などに説明がある。

本発明のドライシロップ剤としては、被覆造粒して得たテオフィリン徐放性マイクロカプセルをそのまま用いてもよいが、一般的には、結合剤やその他の製剤用添加物を混合し、あるいはこれらの添加剤を用いてさらに造粒により細粒状、顆粒状、粉末状、又は粒状などの形態の製剤として用いることができる。造粒されたドライシロップ剤は、服用の容易さや調剤時の利便性などの観点から好ましい。これらのうち、細粒状のドライシロップ剤が好ましい。本発明のドライシロップ剤は優れた分散性を有しているため、製剤用添加物として界面活性剤を用いる必要はない。

結合剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニアルコール、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、コーンスターク、キサンタンゴム、D-マンニトールなどが挙げられる。好ましい例として、ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトールが挙げられ、特に好ましい例として、ヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。結合剤は2種以上を組み合わせて用いてもよい。

その他の添加剤としては、例えば、ドライシロップ剤に一般に使用されるD-マンニトール、白糖、キシリトール、エリスリトール、マルチトールなどの賦形剤、結晶セルロース・カルメロースナトリウムなどの懸濁化剤、カルメロースナトリウム、メチルセルロースやキサンタンガムなどの粘稠剤、サッカリンナトリウムやアスパルテームなどの甘味剤、又は香料などが挙げられる。これらの添加剤は2種以上を組み合わせて用いてもよい。

本発明のドライシロップ剤は、放出特性の異なる2種以上のテオフィリン徐放性マイクロカプセルを含んでいてもよい。さらに、1種又は2種以上のテオフィリン徐放性マイクロカプセルとともに血中濃度を速やかに上昇させ有効血中濃度域に到達させる目的で、マイクロカプセル化していないテオフィリン結晶を含んでいてもよい。もっとも、テオフィリンは苦味を有するため、テオフィリン結晶に替えてテオフィリン徐放性マイクロカプセルを含んでいることが望ましい。苦味マスキングを目的とした他のマイクロカプセルを含んでいてもよく、そのようなマイクロカプセルも気中懸濁法により製造することが望ましい。

本発明のドライシロップ剤を細粒剤などの形態として提供する場合には、例えば、上記のテオフィリン徐放性マイクロカプセル、及び結合剤やその他の添加剤を流動層造粒や攪拌造粒などの造粒方法により適宜の造粒物を製造して用いることができる。本発明のテオフィリン徐放性マイクロカプセルは、耐衝撃性に優れており、攪拌造粒を用いても徐放性を損なうことなくドライシロップ剤を製造できるという特徴がある。

流動層造粒に用いられる造粒機としては、GPCG-60（グラット-パウレック製）、マルチプレックス MP-200（パウレック製）、スパイラフローSFC-150（フロイント産業製）、フローコーターFL0-120（フロイント産業製）、スピラコーティング（岡田精工製）、ニューマルメライザー（不二パウダル製）などが挙げられる。攪拌造粒に用いられる造粒機としてはバーティカルグラニュレーター（パウレック製）、ハイスピードミキサー（深江パウテック製）、ヘンシェルミキサー（三井三池製作所製）などが挙げられる。

なお、日本国特願2000-110063号明細書のすべての開示を参照として本明細書の開示に含める。

### 実施例

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例に限定されるものではない。

#### 例 1

テオフィリン 14.25 kg とタルク 0.75 kg を流動層造粒・コーティング機 GPCG-60（グラット-パウレック製）に投入し装置内で流動させながら、エチルセルロース（プレミアム 10、ダウ・ケミカル製）8.55 kg とヒドロキシプロピルセルロース（HPC-SSL、日本曹達製）0.45 kg をエタノール 144.0 kg、精製水 27.0 kg に溶解させた溶液を、給気温度 45～50°C、毎分 180～275 g を装置下部の中心部に設置したスプレー nozzle より噴霧し、被覆造粒した。噴霧終了後引き続き流動層中で乾燥を行い、テオフィリン徐放性マイクロカプセル(A)を得た。

#### 例 2

テオフィリン 570 g とタルク 30 g を複合型流動層造粒機（MP-01、パウレック製）に投入し装置内で流動させながら、エチルセルロース（プレミアム 10、ダウ・ケミカル製）85.5 g とヒドロキシプロピルセルロース（HPC-SSL、日本曹達製）4.5 g をエタノール 1440 g、精製水 270 g に溶解させた溶液を、給気温度 45～50°C

にて毎分 4~8 g で装置下部の中心部に設置したスプレーノズルより噴霧し、被覆造粒した。噴霧終了後引き続き流動層中で乾燥を行い、テオフィリン苦味マスクマイクロカプセル(B)を得た。得られたマイクロカプセルはテオフィリンの苦味をマスクしていた。

### 例 3

テオフィリン 570 g とタルク 30 g を複合型流動層造粒機 (MP-01、パウレック製) に投入し装置内で流動させながら、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー RS (オイドラギット RS、樋口商会製) 90.0 g をエタノール 1440 g、精製水 270 g に溶解させた溶液を、苦味マスクマイクロカプセル(B)と同様に被覆造粒、乾燥を行い、テオフィリン苦味マスクマイクロカプセル(C)を得た。得られたマイクロカプセルはテオフィリンの苦味をマスクしていた。得られたマイクロカプセル(A)、(B)、及び(C)の粒度分布は表 1 の通りであった。

表 1

篩 ( $\mu\text{m}$ )	(A)	(B)	(C)
	重量(%)	重量(%)	重量(%)
710 on	0	0	0
500 on	0.3	0	0.5
355 on	0.2	0	0.5
250 on	4.7	0.7	0.6
180 on	27.2	3.8	1.8
150 on	24.0	9.2	2.8
106 on	31.8	38.0	21.8
75 on	9.8	22.5	31.4
75 pass	1.9	25.8	40.6

#### 例4：2種類のマイクロカプセルを含有するドライシロップ剤（流動層）

徐放性マイクロカプセル(A) 252.6 g、苦味マスクマイクロカプセル(B) 60.5 g、D-マンニトール 585.9 g (東和化成製)、結晶セルロース・カルメロースナトリウム (アビセル RC-A591NF、旭化成製) 52.0 g を複合型流動層造粒機 (MP-01、パウレック製) に仕込み、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-L、日本曹達製) 25.0 g、サッカリンナトリウム 4.0 g、酸化チタン 10.0 g を精製水 500.0 g に溶解・分散させた溶液を給気温度 70°C、スプレー速度 8 g/min にて流動層造粒を行い、乾燥後 22 メッシュ篩 (目開き 710 μm) にて篩過し、軽質無水ケイ酸 1%を添加して混合し、テオフィリン徐放性マイクロカプセルを含むドライシロップ剤(D)とした。

#### 例5：2種類のマイクロカプセルを含有するドライシロップ剤（攪拌）

徐放性マイクロカプセル(A) 101.0 g、苦味マスキングマイクロカプセル(B) 24.2 g、D-マンニトール (東和化成製) 249.7 g、結晶セルロース・カルメロースナトリウム (アビセル RC-A591NF、旭化成製) 20.0 g を攪拌造粒機 (ハイスピードミキサー、深江パウテック製) に仕込みアジテーター 300 rpm、チョッパー 2400 rpm にて 1 分間混合後、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-L、日本曹達製) 4.0 g、サッカリンナトリウム 1.0 g を精製水 53.1 g に溶解させた溶液を加え、アジテーター 600 rpm、チョッパー 3600 rpm にて 5 分間攪拌造粒を行い、得られた造粒物を複合型流動層造粒機 (MP-01、パウレック製) で乾燥後 22 メッシュ篩 (目開き 710 μm) にて篩過し、テオフィリン徐放性マイクロカプセルを含むドライシロップ剤(E)を得た。

#### 例6：流動層造粒によるドライシロップ剤の製造

例4の(A)及び(B)の 2種類のマイクロカプセルに替えて、(A)、(B)、又は(C)のいずれか 1種類のマイクロカプセルを使用し、表2の処方で例4と同様の操作で流動層造粒を行い、テオフィリンのマイクロカプセルを含むドライシロップ剤

(F)、(G)、(H)、及び(I)を得た。なお、(G)のドライシロップ剤には界面活性剤としてのラウリル硫酸ナトリウムをスプレー溶液中に溶解して添加した。

表2

成 分	ドライシロップ 剤(F)	トライシロッ フ剤(G)	トライシロッ フ剤(H)	トライシロッ フ剤(I)
徐放性マイクロカプセル (A)	336.8g	336.8g	-	-
苦味マスクマイクロカプセル (B)	-	-	242.1g	-
苦味マスクマイクロカプセル (C)	-	-	-	242.1g
D-マンニトール	577.1g	575.1g	656.9g	656.9g
アビセル RC-A591NF	52.0g	52.0g	52.0g	52.0g
HPC-L	25.0g	25.0g	25.0g	25.0g
サッカリンナトリウム	4.0g	4.0g	4.0g	4.0g
酸化チタン	10.0g	10.0g	10.0g	10.0g
ラウリル硫酸ナトリウム	-	2.0	-	-
軽質無水ケイ酸	1%	1%	1%	1%

#### 例7：攪拌造粒によるドライシロップ剤の製造

例5の(A)と(B)の2種類のマイクロカプセルに替えて、(A)、(B)、又は(C)のいずれか1種類のマイクロカプセルを使用し、表3の処方で例5と同様の操作で攪拌造粒を行い、テオフィリンのマイクロカプセルのドライシロップ剤(J)、(K)、及び(L)を得た。

表3

成 分	ドライシロップ フ <sup>°</sup> 剤(J)	ドライシロップ フ <sup>°</sup> 剤(K)	ドライシロップ フ <sup>°</sup> 剤(L)
徐放性マイクロカプセル(A)	168.4g	-	-
苦味マスクマイクロカプセル(B)	-	96.8g	-
苦味マスクマイクロカプセル(C)	-	-	96.8g
D-マンニトール	206.6g	278.2g	278.2g
アビセル RC-A591NF	20.0g	20.0g	20.0g
HPC-L	4.0g	4.0g	4.0g
サッカリンナトリウム	1.0g	1.0g	1.0g

## 例8：液中乾燥法によるマイクロカプセルを含むドライシロップ剤（比較例）

エチルセルロース（プレミアム100、ダウ・ケミカル製）40.0 g をアセトン 1000 mL 中に溶解後、テオフィリン 20.0 g を分散させこの液を分散相とした。一方、9.0 g のショ糖脂肪酸エステル（DK-エステルF-10、第一工業製）を流動パラフィン 2000 mL 中に溶解・分散させ、ここに分散相を添加して、T.K.ロボミクス（特殊機化製）にてエマルションを形成させた。次いでアセトンを攪拌下留去して、マイクロカプセルを濾取し、n-ヘキサンで洗浄した。得られたマイクロカプセルを 50°Cで 24 時間乾燥し、テオフィリン徐放性マイクロカプセル(M)を得た。

徐放性マイクロカプセル(M)20.0 g、D-マンニトール 86.2 g（東和化成製）、結晶セルロース・カルメロースナトリウム（アビセル RC-A591NF、旭化成製）6.0 g を流動層造粒機（FL-mini、フロイント産業製）に仕込み、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-L、日本曹達製）2.3 g、サッカリンナトリウム 0.5 g を精製水 50.0 g に溶解させた溶液を給気温度 70°C、スプレー速度 2 g/min にて流動層造粒を行い、乾燥後 22 メッシュ篩（目開き 710 μm）にて篩過し、軽質無水ケイ酸 1%を添加して混合し、テオフィリン徐放性マイクロカプセルのドライシロップ剤(N)を得た。この徐放性ドライシロップ剤の製造ではドライシロップ剤の造粒時に界面活

性剤を使用しなかった。

なお、上記で得たドライシロップ剤は、いずれも日本薬局方細粒規格[18号(850  $\mu\text{m}$ ) の篩を全量通過し、30号(500  $\mu\text{m}$ ) の篩に残留するものは全量の5%以下、200号(75  $\mu\text{m}$ ) の篩を通過するものが全量の10%以下]に適合するものであった。

#### 試験例1：溶出性に関する試験

上記で得られた各マイクロカプセルおよび各ドライシロップ剤についての溶出試験結果を第1図～第4図に示す。なお、溶出試験の条件は、日本薬局方崩壊試験液第2液900 mLを使用し、測定温度37±0.5°C、パドル法(100 rpm)でテオフィリン100 mg相当量の試料を用いて実施した。図から明らかなように、攪拌造粒で得られたドライシロップ剤は、流動層造粒で得られたドライシロップ剤と同様にテオフィリン徐放性マイクロカプセル本来の徐放性が保たれていた。また、界面活性剤の影響も受けておらず、苦味マスクマイクロカプセルでも溶出性が保たれていた。

#### 試験例2：分散性に関する試験

溶出試験開始後10分間までの分散性を観察した。マイクロカプセルはいずれも分散せずフラスコ表面に浮遊していた。ドライシロップ剤は(N)を除いていずれも速やかに分散した。

#### 試験例3：血中動態

市販の1日2回投与型のテオフィリン徐放性ドライシロップ剤と例4で得られたドライシロップ剤(D)を健常成人男子10名(1群5名)を対象にクロスオーバー法により食後経口投与(テオフィリン200 mg相当)し、血清中テオフィリン濃度推移および薬物速度論的バラメータを検討した。得られた血清中のテオフィリンの濃度推移を第5図に示す。図から明らかなように、本発明のドライシロップ剤(D)は市販の1日2回投与型製剤と同様な血中濃度推移を示した。

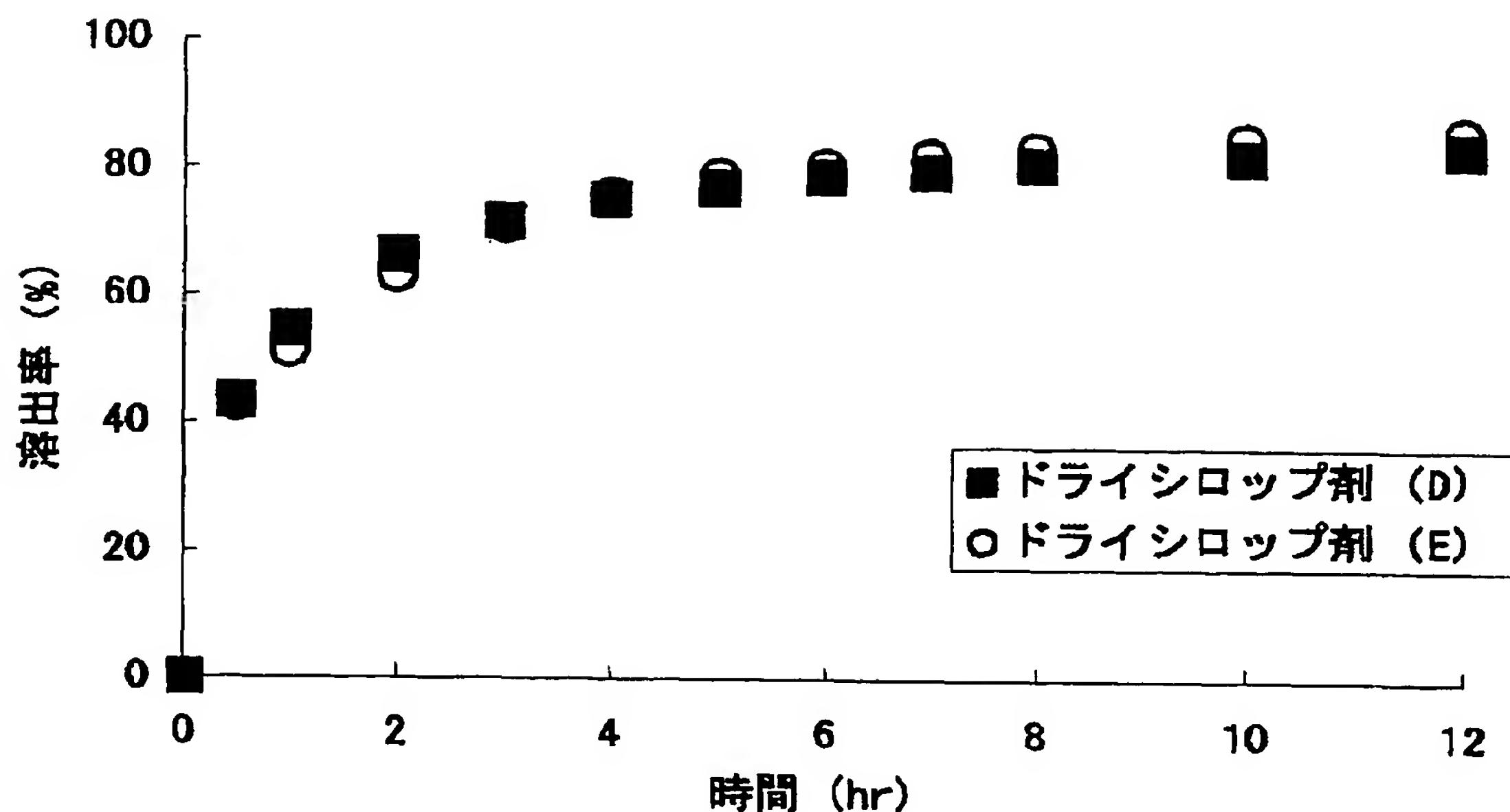
## 産業上の利用可能性

本発明によれば、機械的衝撃の強い攪拌造粒によってもテオフィリン徐放性マイクロカプセルの徐放性を失うことなくドライシロップ剤を製造できる。また、界面活性剤を用いることなく分散性に優れたドライシロップ剤を製造できる。攪拌造粒により得られたドライシロップ剤は、流動層造粒により得られたドライシロップ剤に比べて重質であるため、服用時のかさばりがなく包装容器を小型化できるという特徴がある。

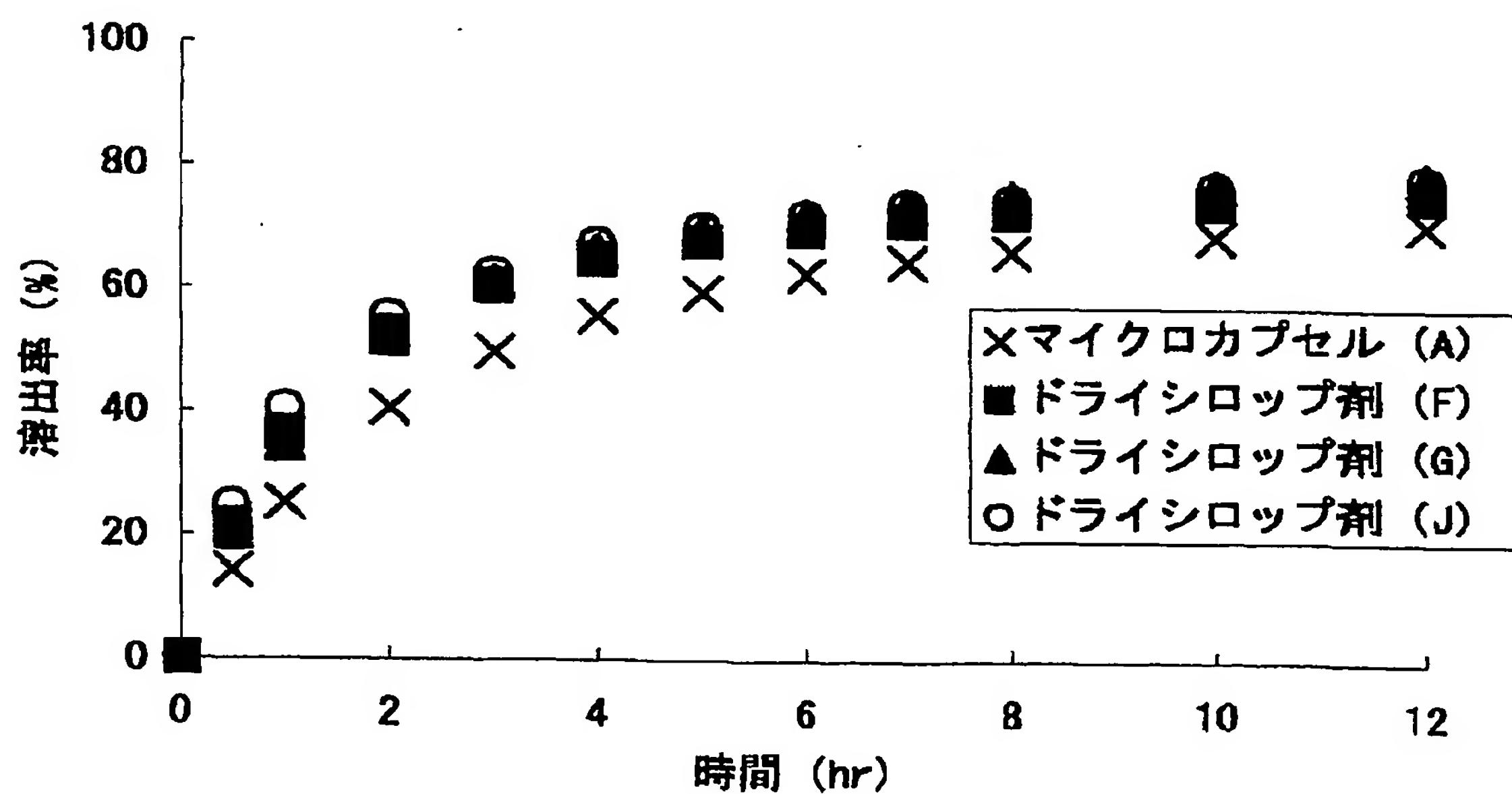
### 請求の範囲

1. テオフィリン徐放性マイクロカプセルを含むドライシロップ剤であって、界面活性剤を含まず、かつ該マイクロカプセルが水不溶性高分子を含む被覆基剤を用いて気中懸濁法によりテオフィリン結晶を被覆造粒して得られた造粒物を含むマイクロカプセルであることを特徴とするドライシロップ剤。
2. 該水不溶性高分子がエチルセルロース及び／又はアクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマーである請求の範囲第1項に記載のドライシロップ剤。
3. 被覆基剤がさらに水溶性高分子を含む請求の範囲第1項又は第2項に記載のドライシロップ剤。
4. 該水溶性高分子がヒドロキシプロピルセルロース及び／又はヒドロキシプロピルメチルセルロースである請求の範囲第3項に記載のドライシロップ剤。
5. 溶出性の異なる2種類以上のマイクロカプセルを含む請求の範囲第1項ないし第4項のいずれか1項に記載のドライシロップ剤。
6. 該マイクロカプセルを流動層造粒することにより得られた請求の範囲第1項ないし第5項のいずれか1項に記載のドライシロップ剤。
7. 該マイクロカプセルを攪拌造粒することにより得られた請求の範囲第1項ないし第5項のいずれか1項に記載のドライシロップ剤。

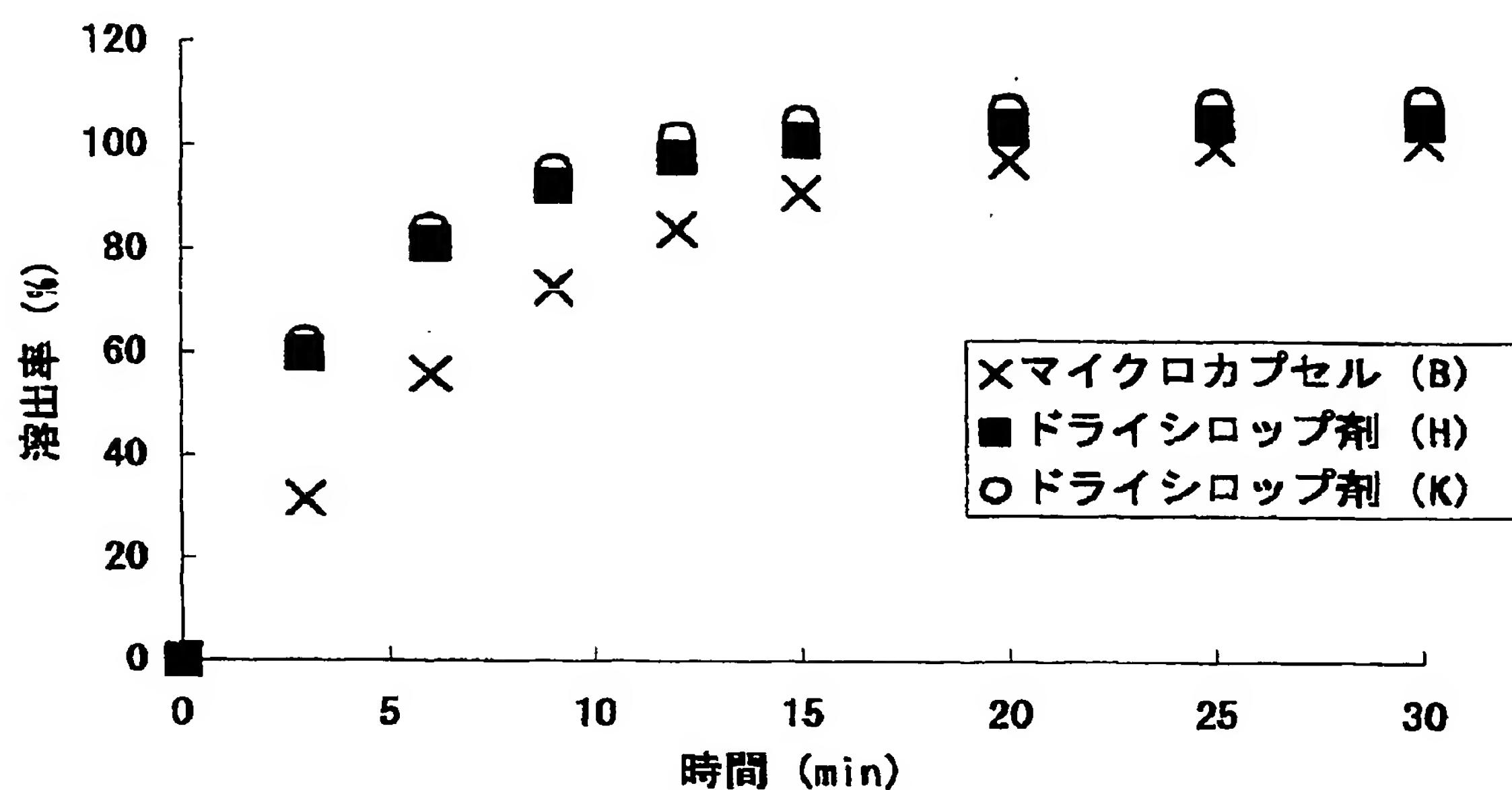
第1図



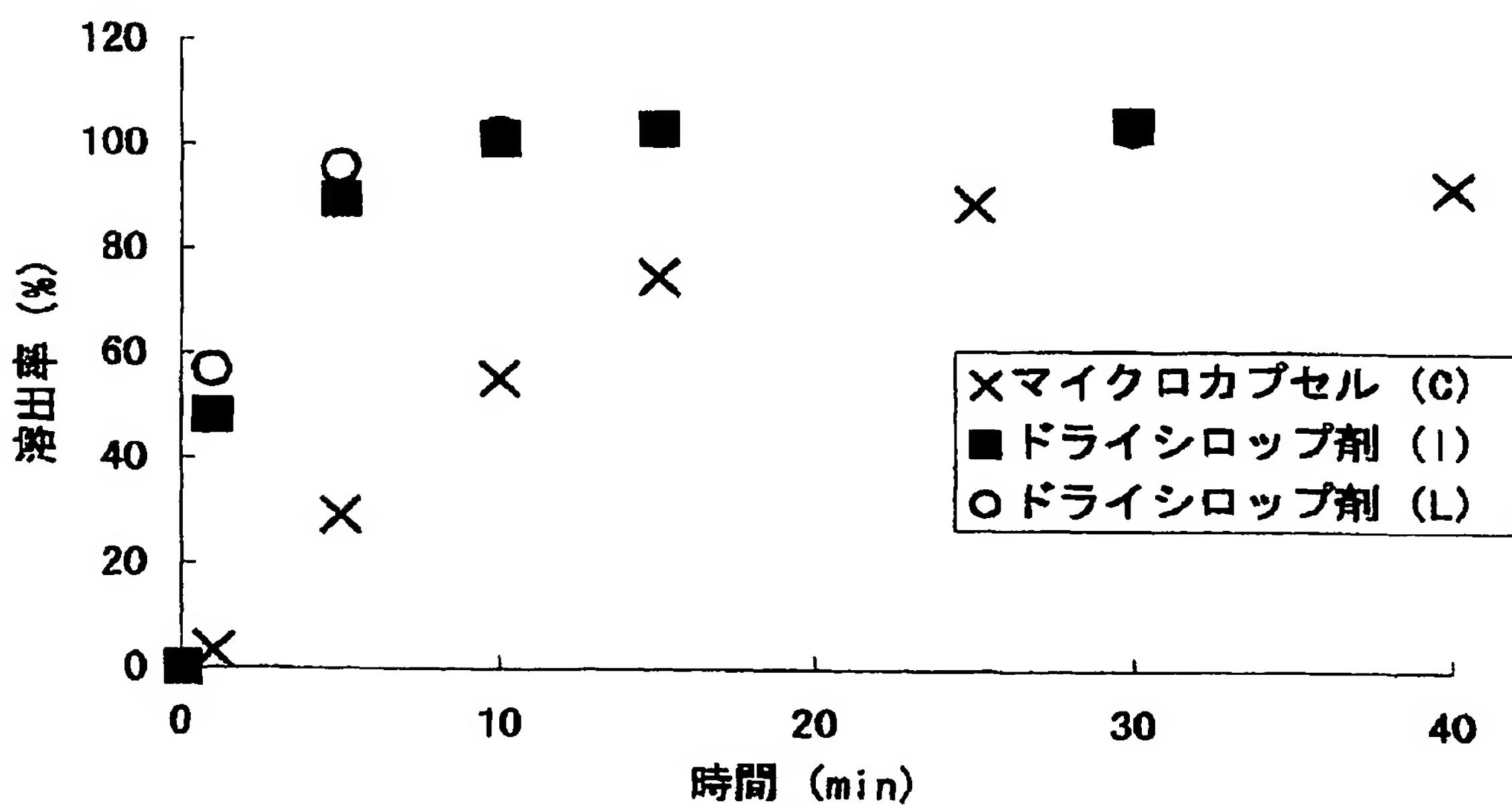
第2図



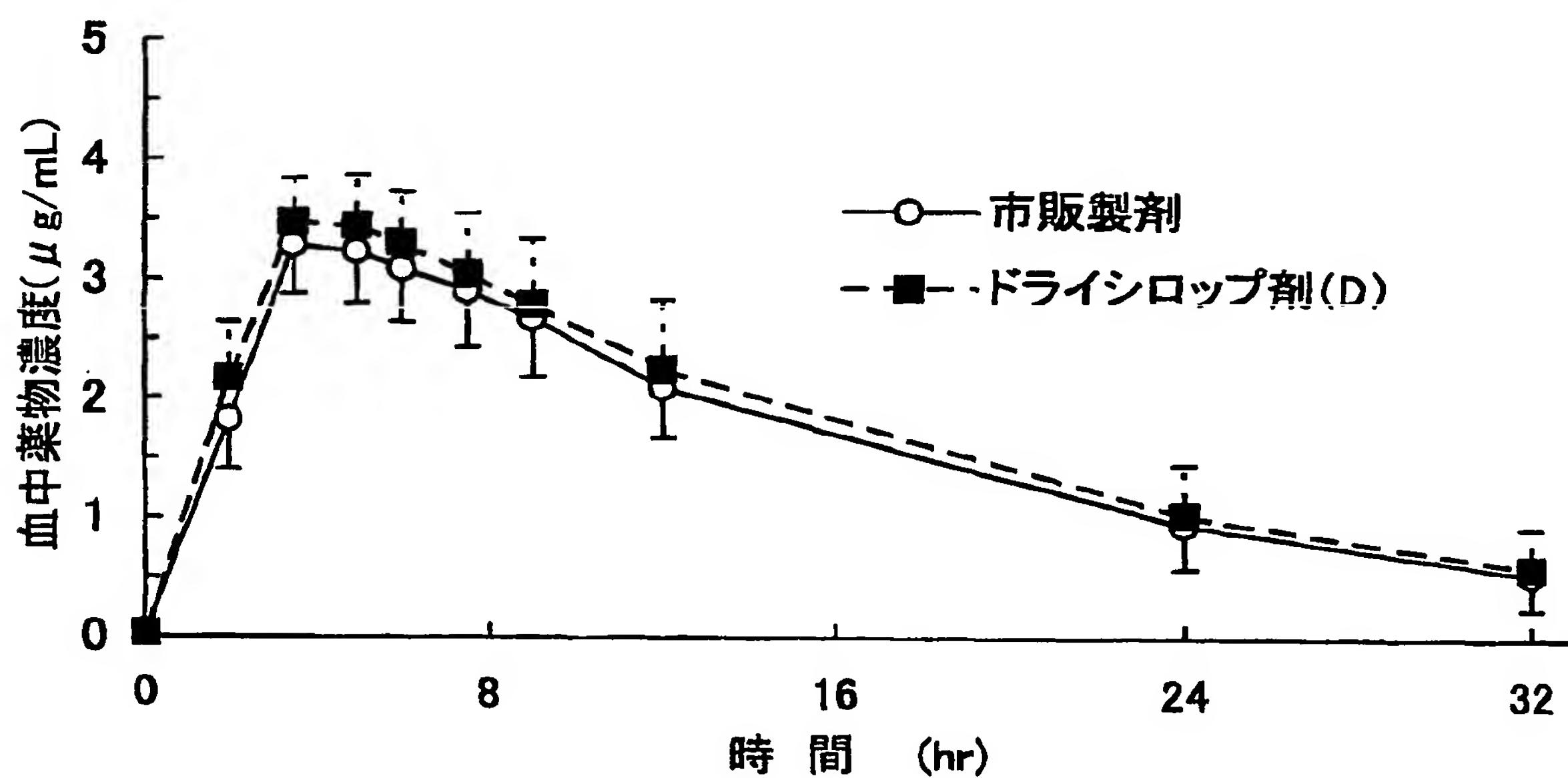
第3図



第4図



第5図



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/02948

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/522, A61K9/50, A61K47/32, 38, C07D473/08, A61P11/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/00-80, A61K9/00-66, A61K47/00-48, C07D473/08, A61P1/00-43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI/L (DIALOG)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
EX	JP, 2001-106627, A (Sawai Pharmaceutical Co., Ltd.), 17 April, 2001 (17.04.01), (Family: none)	1-2, 6
A	JP, 3-193733, A (Nikken Chem K.K.), 23 August, 1991 (23.08.91), (Family: none)	1-7
A	JP, 1-294718, A (Nippon Oils & Fats Co., Ltd.), 05 October, 1989 (05.10.89), & EP, 320954, A	3-7
A	JP, 10-231242, A (Toyo Yakuhin Kogyo K.K.), 02 September, 1998 (02.09.98), (Family: none)	5-7
A	JP, 8-231402, A (Mitsubishi Chem Corporation), 10 September, 1996 (10.09.96), (Family: none)	1-7

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
13 June, 2001 (13.06.01)

Date of mailing of the international search report  
10 July, 2001 (10.07.01)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP01/02948

**C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 6-190267, A (Fuso Yakuhin Kogyo K.K.), 12 July, 1994 (12.07.94), (Family: none)	1-7

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl. A61K31/522, A61K9/50, A61K47/32, 38, C07D473/08, A61P11/06

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl. A61K31/00-80, A61K9/00-66, A61K47/00-48, C07D473/08, A61P1/00-43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), WPI/L(DIALOG)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
EX	JP 2001-106627 A (SAWAI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 17.4月.2001(17.04.01) (ファミリーなし)	1-2, 6
A	JP 3-193733 A (NIKKEN CHEM KK) 23.8月.1991(23.08.91) (ファミリーなし)	1-7
A	JP 1-294718 A (NIPPON OILS & FATS CO LTD) 5.10月.1989(05.10.89) &EP 320954 A	3-7

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13.06.01

国際調査報告の発送日

10.07.01

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

齋藤 恵

4 P 3040



電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 10-231242 A (TOYO YAKUHIN KOGYO KK) 2.9月.1998(02.09.98) (ファミリーなし)	5-7
A	JP 8-231402 A (MITSUBISHI CHEM CORP) 10.9月.1996(10.09.96) (ファミリーなし)	1-7
A	JP 6-190267 A (FUSO YAKUHIN KOGYO KK) 12.7月.1994(12.07.94) (ファミリーなし)	1-7